

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-247448

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)11月4日

A 61 F 2/30

6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全19頁)

⑮ 発明の名称 人工関節の製造方法

⑯ 特 願 昭60-89702

⑰ 出 願 昭60(1985)4月25日

⑱ 発 明 者 南 部 昌 生 横浜市中区本牧元町447-17
 ⑱ 発 明 者 笹 田 直 鎌倉市笹田1541-3
 ⑱ 発 明 者 塚 本 行 男 藤沢市鶴沼2039番地51 藤沢ビレッジ1~505
 ⑱ 発 明 者 長 洲 清 資 町田市鶴間239の1 南町田ハイタウン1385室
 ⑲ 出 願 人 日本石油株式会社 東京都港区西新橋1丁目3番12号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 野村 滋 衛

明 細 書

1. 発明の名称

人工関節の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 人工材質からなる骨頭または臼蓋の接触面の一方または双方に、複数の小穴をうがつか又は網状物を接合したものに、けん化度98モル%以上、平均重合度1,000以上のポリビニルアルコールを含み、且つ、該ポリビニルアルコールの濃度が8wt%を超え、40wt%以下の水溶液を塗布し、これを-10℃以下の温度に冷却・固化し、次にこれを解凍する一連の凍結・解凍操作を反覆して累積凍結回数を2~8とするかもしくは、上記冷却・固化体を融解させることなく、これに脱水率(固化・成型体の重量減少率)3wt%以上の真空・部分脱水を施すことにより人工軟骨を貼布する人工関節の製造方法。

(2) 小穴が、穴の入口よりも内部で広がっていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の方法。

(3) 複数の小穴が、穴の内部で相互に連結していることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、人工関節の関節性と耐磨耗性を改善するために、従来の人工関節素材の接触(摩擦)面に人工軟骨を密着固定貼布した新規人工関節に関する。

従来の技術及び問題点

性
変形性股関節症、慢性関節リュウマチ、無菌性大腸骨骨頭壊死、強直性脊椎関節炎、股関節骨折、大腸骨頸部内側骨折などに因る関節可動域の低下、支持力低下または疼痛などが著しく、しかも他に整頓改善療法を期待できない症例に対して、例えば大腸骨骨頭の人工骨頭置換、寛骨臼の人工臼(カップ関節)置換などの部分置換、あるいは大腸骨骨頭と寛骨臼の双方を人工物により置換する全置換が行なわれ、股関節を対象に、広く普及している他、膝、指、肘、肩、足などの人工関節も

一部試みられている(宇田川英一、別冊整形外科、56、(3)56(1983))。人工関節材料としては、研究当初の象牙、ゴム、ポリエステル、テフロンに替り、現在はポリエチレン、ステンレス・スチール、Vitallium(Vinertia)、コバルト・クロム・モリブデン合金)、アルミナ(セラミックス)などが用いられ、更に、チタン・ニッケル合金、炭素繊維などの応用も研究されているが、いずれの提案においても、関節軟骨部を具備するものは見られず、従って生体関節を十分模倣するに至らず、関節機能の一部を果しうものの、その機能、寿命、人工関節による合併症、円滑性(活動性)などに、なお、改善が要望されている(笹田直、整形外科バイオメカニクス、1、7(1979)、伊丹康人他、"人工臓器資料集"p. 399(1976)ライフサイエンスセンター、赤松功也(太田、阿岸編)、"人工臓器"p. 247(1983)南江堂)。

生体関節においては、骨相互の接触面(摩擦面)は、必ず軟骨により被覆されており、その主成分

は水である。この多量(65~85%)の水を含む粘弾性体としての軟骨が、生体関節の潤滑、耐摩耗性、耐衝撃性に重要な機能を果していることがしばしば指摘されている(C. M. McCutchen; Wear, 5(1)1(1962)、笹田直、リウマチ、18、(3)204(1978))にもかかわらず、現行人工関節に、このような高含水粘弾性体としての人工軟骨を具備せしめない最大の理由は、生体軟骨に近い高含水性と機械的強度、潤滑、耐摩耗性を示し、しかも関節接合面に密着固定貼布しうる人工軟骨が発見されていないことに帰す。したがって、現行人工関節は、円滑性(潤滑性、低摩擦性)と耐摩耗性に劣り、これが各種合併症(腫み、脱臼、ポリエチレン摩耗粉による異物反応)の主因とされ(河内貞臣、医歯学、54、362(1984)、笹田直、潤滑、22、605(1977))、このため、数年程度で7~20%また10年以上の遠隔成績において20~38%に支障をきたし、その大半が再手術に迫られる現状にある(丹羽道郎、人工関

節、11、892(1982)、長屋部郎他、別冊整形外科、56、(3)115(1983))。

上記の難点を解決する試みとして、現用材料の加工精度の向上(表面粗さを $2.5\mu\text{m}$ 以下とする)(笹田直、整形外科バイオニクス、1、7(1979))、弾性変形に富む軟質材料の採用(笹田(1979))、人工臼と人工骨頭間隙を $7\mu\text{m}$ に調整する(笹田(1979))などが提案されたが、いずれも実現し難いことから、生体軟骨と同等の機能を果しうる新素材(高含水弾性体)の探索と、これを関節接触面へ効果的に密着固定貼布する手法とが望まれている。

人工軟骨の名称のもとに、従来各種合成材料が知られているが、下記に要約するとおり、いずれも、生体軟骨との類似性に欠ける。即ち、シリコンは、体液成分による機械的強度低下が著しく(J. L. Boone et al.; Rubber Chem. Technol., 39、1293(1966))、

更に、軟骨の含水性(水分65~85%)には全く及ばない。ポリエチレン製軟骨(伊丹康人他、

治療、60、805(1978)、赤松功也、医学のあゆみ、105、574(1978))も、含水性に欠けるうえ、生体軟骨に比し、余りにも硬すぎる。

含水性人工材料として、ポリビニルアルコールに放射線架橋と加熱処理を施した含水率70~90%のポリビニルアルコール・ゲルが提案されたが(J. C. Bray et al.; J. Biomed Mater. Res., 7、431(1973))、もろくて、壊れ易く、使用に耐えない。ソフト・コンタクトレンズ(親水型)が含水率45~80%に及ぶことからこれらのソフト・コンタクトレンズ材は、全て、取扱いに注意を要し、機械的強度に劣る(水谷登也、"眼科MOOK"2、p. 36、p. 77、p. 132、p. 211(1978)、崎元卓、"眼科MOOK"、15、p. 119(1981))。

含水性スポンジとして、ポリビニルアルコールのホルマリン架橋型物理(PVA、ホルマール化PVA、PVAスポンジ、Ivalon)が提案され

たが、これは体液による変質が著しく、生成・遊離するホルマリンが生体に有害であることから、外科手術用補填材に用いてはならないことが反復指摘されている(J. R. Lewis Plastic 2 Re-constructive Surgery, 35, (1) 51 (1965), J. B. Blumberg et al. ; Ann Surg, 151, 409 (1960)、秋山太一郎、高分子、22, 601 (1973)、木本誠二編、“人工臓器”p. 47 (1976) コロナ社、中村宜男、“人工臓器資料集成”p. 88 (1976)、今井清二、“化学総説”21, p. 55 (1978)、堀原美一他、MOL、(12) SO (1979))。ポリアクリルアミドゲルも、代表的高含水ゲルである(70~90%)の水分を含むが、生体有害成分を放出するうえ(E. P. Goldberg et al. ; “Biomedical Polymers” (1980) Academic Press)、寒天同様、ピンセットなどにより取扱う過程で壊れ易い。

生体軟骨は、柔軟(弾性変形)性に富むにもか

か、特異な低摩擦・耐摩擦材としての生体軟骨に相当する高含水弾性体、高含水ゴムが切望されるにもかかわらず、上述の人工軟骨、高含水ゲルは、全て、生体関節軟骨の機能に著しく欠ける。

また、従来提案された各種人工軟骨素材は接着性に劣り、人工関節(ポリエチレン、セラミックス、ステンレス・スチール、ポリアセタールなど)の接合面に密着固定貼付し難い欠点がある。シアノアクリレート系接着剤を用いることも一応は考えられるが、この接着剤は体液(関節液)と接触することにより分解し、接着強度を失ううえ、この接着剤自体が生体組織に有害であることも指摘されており、従来の人工軟骨の、関節(人工関節)内固定も未解決の問題である。

本発明は上記点に着目してなされたもので弾性変形性に富み、機械的強度に優れ生体内において変質せず、生体組織を刺激せず、しかも荷重下の摩擦と摩耗が極度に軽微な高含水ゴム(ゲル)を関節接合面(摩擦面)に密着固定貼付した、人工

軟骨の介在する、人工関節を提供する。

問題点を解決するための手段

本発明によれば、人工材質からなる骨頭または臼蓋の接合面的一方または双方に、複数の小穴をうがつか又は網状物を接合したものに、けん化度98モル%以上、平均重合度1,000以上のポリビニルアルコールを含み、且つ該ポリビニルアルコールの濃度が8wt%を超え、40wt%以下の水溶液を塗布し、これを-10℃以下の温度に冷却・固化・成型し、次に、これを溶解する一連の凍結・溶解操作を反復して累積凍結回数を2~8とするか、もしくは、上記冷却・固化体を溶解させることなく、これに、脱水率(固化・成型体の重量減少率)3wt%以上の真空部分脱水を施すことにより、人工軟骨を貼付した人工関節が得られる。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明においては、人工関節摩擦(接合)面に介在させる人工軟骨を、以下に詳述する特定法による高含水ゲル(ゴム)を用いて製作する。

本発明に用いるポリビニルアルコールは、そのけん比度が、98モル%以上、好ましくは98.5モル%以上を要する。また、ポリビニルアルコールの重合度は1,000以上を要する。

本発明では、まず、前述のポリビニルアルコールを含む水溶液を調合する。ポリビニルアルコールの濃度としては、8wt%を超え40wt%以下、好ましくは9~30wt%とする。

本発明においては、人工材質からなる骨頭または臼蓋の接触面的一方または双方に、複数の小穴をうがつか又は網状物を接合したものに、上述のポリビニルアルコール水溶液を塗布し、これを10℃以下の温度で冷却・固化し、次に、これを解凍する。

この凍結・解凍の一連の操作を反覆し、累積凍結回数を2~8とすることにより、本発明の人工軟骨(高含水ゴム)を密着固定貼付した人工関節が得られる。

累積凍結回数を高めるとともに、得られる高含水ゴムの硬度も向上するが、累積凍結回数8以降

ポリビニルアルコール水溶液を塗布する対象としては、従来の人工軟骨を具備しない人工関節材、即ち、アルミナ・セラミックス、ジルコニア・セラミックス、ポリエチレン、ステンレス・スチール、Vitallium、チタン・ニッケル合金、ポリメチルメタクリレート、ポリアセタール、炭素材などの硬質材のいずれをも用いることができる。これらの人工関節の接触面に、前記のポリビニルアルコール水溶液を塗布するにあたり、上述の人工軟骨厚み(ポリビニルアルコール水溶液の塗布厚み)をあらかじめ配慮して、人工関節の骨頭(関節頭、骨小頭)面または臼蓋(関節窩)面に所望の研磨を施し、更にこれらの面的一方または双方に、複数の小穴、溝または網目を設けることにより、塗布液の凍結・固化・成型後の人工軟骨の固定(組織による密着)を期す。したがって、本発明においては、接着性のきわめて乏しい高含水ゴム(人工軟骨)を人工関節素材(硬質素材)へ接着する格別の努力は不要で、上記の組織効果による物理的密着固定貼付方式を採ることを特徴と

は、その効果がほぼ消失すること(南部昌生、高分子加工、32、523(1983))から、上述の2~8が経済的である。

本発明では、前述の冷却・凍結後、これに解凍・再凍結操作を反覆する替りに、凍結体を解凍させることなく、真空・部分脱水を施してもよい。この場合、脱水率(冷却・固化ゲルの重量減少率)が高まるとともに、ゲルの機械的強度も向上するが、脱水率を特に若しく高めて強固なゲルを得ることは必要でなく、脱水率3wt%以上、好ましくは3wt%以上で35wt%以下にとどめるのが、ゲルの柔軟性、弾性の観点から好ましい。ここで言う真空・部分脱水は減圧で若干脱水することで減圧の度合は特に限定されないが、たとえば1mmHg以下、好ましくは0.1mmHg以下、さらには0.08mmHg以下で行なうことができる。

前記ポリビニルアルコール水溶液の塗布の厚みとしては、対象部位の生体関節軟骨(1~7mm)に準ずることができ、更に臨床使用の実情に応じ適宜選定できる。

この組織効果を達成するに不可欠の複数の小穴としては、径1~5mmの丸穴、角穴などとしることができるが、幅1~5mmの溝(円形溝または溝巻き溝)とすることもできる。更には、不慮の衝撃にも耐えうる密着固定を達成する目的から、穴、溝の形状としては、入口(関節接触面側)より内部に広がりをもつが、または、穴の奥(内部)において相互の穴(溝)が凍結しているのが好ましい。多数の組織効果(緊留点、係留点)を確保する目的から、人工関節素材面に網状構造物を接合することも効果的である。この場合の網目間隔は1~10mm、網構成材の太さは0.5~5mmとすることができる。網状構造物の材質については生体に害のない強固な固体材質であれば良いが、前記した人工関節材と同様の材質を用いることが好ましい。

本発明によれば、上記硬質材(従来の人工関節材)に設けた網目、小穴、溝などへポリビニルアルコール水溶液が浸入し、更にこの上に塗布されたポリビニルアルコール水溶液と共に、本発明の

処法によりゲル化（高含水ゴム化、人工軟骨化）することから、従来の人工関節素材内面（接触面）に人工軟骨が強固に密着固定貼布される。

本発明においては、上記硬質材料が直接相互接触（摩擦）することが回避されるため、これら硬質材の表面仕上げに特に留意する必要は無く、通常の表面仕上げ精度（表面粗さ約0.05 μ m）により、十分に本発明の目的が達成される。また、上記硬質材料面相互間の間隙についても、本発明の人工軟骨介在部の厚みと同等または、これより0.1~0.5 μ m広く設定すれば良く、本発明の軟骨の弾性変形により、この間隙が自動的に補填される。

本発明の人工軟骨の製作にあたっては、ポリビニルアルコールがゲル化成分として寄与するが、このゲル化を阻害しない他の成分が共存することは差支えなく、例えば、食塩（生理食塩水）、りん酸塩、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、コラーゲン、ゼラチンなどを本発明のポリビニルアルコール水溶液へ添加することができる。

を含むうえ、これを生体内に埋植しても、この高含水性はほとんど変わらず、常に60~92%程度の含水率が維持される。

本発明の人工軟骨は、多量の水分を含むにもかかわらず、圧縮強度3,000 kg/cm^2 以上、引張強度20~50 kg/cm^2 に及び、生体軟骨（圧縮強度>100 kg/cm^2 、引張強度46~50 kg/cm^2 ）に匹敵する。本発明の人工軟骨の動的弾性率（ E' ）は2~5（ $\times 10^3 \text{ N/m}^2$ ）に及び、生体軟骨（ $E' = 0.58 \sim 16$ （ $\times 10^3 \text{ N/m}^2$ ））に比し、更に柔軟性（弾性変形）に富むにもかかわらず、上記のとおり生体軟骨に匹敵する機械的強度を示す利点がある。しかも、荷重負担による応力緩和はほとんど見られず、あたかも加硫ゴムに匹敵する可逆弾性を示す。

本発明の人工軟骨（高含水ゲル）は、懸濁状態において、蛋白質（アルブミン）、多糖類などの高分子物質を透過し難いが、水、グルコース、体液中の無機質などを容易に透過させる。生体軟骨は、微細孔を有するとされ、例えば6 μ mの平均

本発明においては、上述の方法により人工軟骨を貼布した人工関節を得た後、これを例えばヒビテン（クロルヘキシジン）、オスパン（塩化ベンザルコニウム）などの殺菌剤水溶液に浸し、大過剰の滅菌水による反復正常を施し、ひき続き、無菌的に滅菌生理食塩水に約10分以上浸漬する。これらの操作により、本発明人工軟骨の内部、表面及び人工関節表面の細菌、真菌、酵母が滅菌され、表面の汚れも洗浄・除去されるほか、人工軟骨の60~92%を占める含有水のほぼ全てが、生理食塩水に置換される。

また、上述の殺菌剤浸漬操作を省略して、生理食塩水に浸し、最終的に包装・密封後、7日間直射による滅菌を施すこともできる。

発明の効果

本発明の人工関節の接触面に貼布した人工軟骨は生体軟骨の含水率（65~85%）（D. M. Gore et al., Phys. Med. Biol., 28, 273（1983）、笹田直、整形災害外科、26, 1519（1983））に近い多量の水分

孔径が推察されている（J. C. Bray et al.,（1973）、C. M. McCutchen（1962））、本発明の人工軟骨も、エチルアルコール、グリセリン、グルコース、ペブシン、トリアシン、ラクトグロブリン、グルコアミラーゼ、アルブミン、ゼラチン、アルカリホスファターゼ、ウリカーゼ、グルコースオキシダーゼ、ウレアーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、インフルエンザウイルスなどの透過率測定から、生体軟骨とほぼ同等の微細孔を有することが判明した。本発明の人工軟骨を万力により極度に締め上げると不可逆的に扁平化するが、このとき多量の含有水分が滲出・凝下するのが見られる。無負荷時においても、人工軟骨表面はきわめて親水性に富み、水との接触角はほとんど0°に近く、水分子を強固に吸着・保持する。

前述のとおり、本発明の人工軟骨は生体軟骨と同程度の微細孔を有するが、この微細孔径は、常に固定保持されるものでなく、この人工軟骨自体柔軟で、ゴム弾性に富むことから、加圧または伸長

下では、一部微細孔が膨脹しヒアルロン酸（分子径260nm）をも透過させる点においても、生体軟骨の場合（C. M. McCutchen（1962）、笹田（1984））に類似する。

座子摩擦試験機（笹田直、潤滑、22、605（1977））を用い、0.3%ヒアルロン酸カリウム（模擬関節液）を潤滑液として滴下しつつ測定される摩擦係数 μ は現行人工軟骨としてのセラミックス・セラミックス接触（ $\mu = 0.2 \sim 0.1$ ）ポリエチレン・セラミックス接触またはポリエチレン・ステンレス・スチール接触（ $\mu = 0.1 \sim 0.05$ ）に比し、イス（磨殺直後）の股関節（ $\mu = 0.01 \sim 0.005$ ）は、遙かに円滑性に勝るが、本発明により、周知の人口関節素材、即ちセラミックス、ポリエチレン、ステンレス・スチール、ポリアセタールなどのいずれか一方または双方に高含水ゴム（人工軟骨）を貼布することにより生体関節の場合に近い、極端な低摩擦（ $\mu = 0.01 \sim 0.001$ ）が確認された。

加速摩擦試験（M. Senitsch et al; Eng

. in Medicine、12、（4）185（1983））においても、現行人工関節（ポリエチレン・ステンレススチール接触）摩擦速度（0.3mm/年）に比し、この材料間に、本発明の人工軟骨（厚み3mm）を、錫効果により密着固定貼布することにより、摩擦は1/4に軽減された。また錫効果により密着固定が確実に行なわれているため、実施例6及び実施例8に記すとおり、頻回の関節運動によっても、剥離せず、貼布位置の変動も認められない。

本発明の人工軟骨は、前述のとおり、単にポリビニルアルコール水溶液に、低温領域の熱履歴を与えること、あるいは凍結・減圧処理することにより容易に得られ、生体組織に有害な酸、アルカリ、その他の化学試薬、架橋試薬などを全く用いない。したがって、製品から有害物を除くための多大の努力を要せず、例えば、殺菌性界面活性剤、クロルヘキシジン（Hibitane）などの水溶液へ浸漬後、水洗により、無菌化、無害化が達成される。

本発明の人工軟骨素材から直径5cmの円板（厚み1mm）を切り取り、減菌後、ウサギ臀部皮下に6カ月埋植したが、生体組織に炎症、細胞浸潤などの異物反応は見られず、結合組織の過剰増殖も見られなかった（南部昌生、高分子加工、32、523（1983））。同じく、雄豚成犬を全身麻酔下に挿管し、調節呼吸下に、左第4肋間を開胸して心腹を3cm切開し、この欠損部へ、前記人工軟骨から切り取った減菌済試験片（直径6cm、厚み0.5mmの円板）をテフデックス系により連続縫合した。1年後の解明結果、本発明の高含水ゲル周辺になんら異常なく、同じく成犬開胸部位の胸壁に縫着した場合にも、7カ月所見では、異物反応・癒着などは全く無かった。

家兎（体重2.5kg）の膝関節内側面を縦方向に3cm切開し、大腿四頭筋内側面を縦切開して膝蓋骨を外側へ脱臼させ、膝関節を屈曲させて関節前部の脂肪組織を切除し、交差靭帯の切断後、後関節囊以外の関節囊および半月板を切除する。次に大腿骨関節軟骨を削除し、この軟骨に替えて、

本発明人工軟骨から切り取った直径13mm、厚さ1.5mmの小円板を大腿骨関節面へ挿入・固定後、膝関節150度屈曲位において大腿上部から足部までギプス包帯を施し、3週後にこれを除いた。この時点において、関節には軽度の腫脹を認めたが、発赤・局所熱感は無く、一次性癒合も良好で、分筋液は見られず、膝関節は約120度屈曲位をとり、保護跛行を示す。他動的可動範囲は150°～90°であった。組織標本につき、ホルマリン固定、パラフィン包埋、ヘマトキシリン、エオジン染色、マロリー・アザン染色を施し、顕微鏡の結果、大腿骨造形関節面は結合組織により被覆されており、挿入試料（本発明人工軟骨）による反応性骨質増殖と関節腔内炎症はいずれも認められなかった。これらの諸所見から、本発明の高含水ゲル（人工軟骨）の生体適合性の良いことが窺われた。

上述のとおり、本発明の人工軟骨は生体内においても、常に多量（60～92%）の水を包埋して柔軟性に富み、しかも機械的強度に優れ、可逆

弾性、水透過性、微細孔構造、表面親水性、荷重負荷による水、ヒアルロン酸等の物質の溶出・透過性を有する点において生体軟骨の諸特性に全て類似する。また、この人工軟骨を本発明により、現行人工関節素材の内面（接触面側）に密着固定貼布することにより、人工関節としての摩擦係数と摩擦が、現行人工関節の場合の $1/10 \sim 1/100$ 及び $1/4 \sim 1/6$ に低下し、しかも貼布された人工軟骨（及びその摩擦粉としての高含水ゲル）が生体組織をほとんど刺激せず、異物反応、細胞浸潤、肉芽増生をきたさないなど、きわめて優れた効果が認められる。

実施例

以下、本発明を実施例につき説明する。なお、%は重量基準である。

実施例1

第1図及び第2図に示すとおり、本発明の人口関節を以下の方法で製作した。

まず平均重合度1,000、けん化度98.5%のポリビニルアルコールの20%水溶液を調合

とに収め、密栓した。

直径32mmのセラミックス製骨頭を、上記人工軟骨貼布済み白蓋へ組合せ、骨頭へ37℃の生理食塩水を散布しつつ、白頭面人工軟骨と骨頭の摩擦係数 f を、振子摩擦揺動減衰法（笹田直、リウマチ、18、（3）204（1978）、潤滑、22、605（1977））により測定した（荷重：5.7kg、7kgon、振子重心と支点間距離：71.5cm、初振振幅：0.25ラジアン、負荷方式：負荷後直ちに揺動開始）。

これにより、比較例2に述べる生体関節に類似の揺動減衰が長時間（3.5min揺動100回）にわたり観測され、比較例1の現行人関節の場合（ $f=0.25$ ）に比し、 $f=0.04 \sim 0.06$ の好成绩を得た。この値は、スキー、スケートの低速走行時（ $f=0.4 \sim 0.1$ ）より優れるのは勿論のこと、高速滑走時（ $f=0.06 \sim 0.01$ ）（曾田範宗、「摩擦の話」（1971）岩波、木下是雄、科学、26、341、（1956）、新保正樹、雪氷、21、139、171

する。

現行のポリエチレン製人口股関節白蓋（内径40mm、半球カップ）の内面に、唇盤目間隔2mm、厚み1mmのポリエチレン製半球状網層を挿入し、網層の上部周縁全周と底部を白蓋面に溶接する。

こゝへ、前記ポリビニルアルコール水溶液を注入後、別途用意した直径33mmの半球突起付き円板の突起部を白蓋内へ渡し、突起中心と白蓋円の中心を合致させ、-30℃に冷却・凍結後、0.1mmHgの減圧下に、水分約7%を除き、しかる後、室温に戻し、突起付き円板を取り去ることに、人工軟骨（厚み3mm、含水率79%）貼布済み人口白蓋を得る。

これを消毒液（Hibitane水溶液）300mlに1晩放置し、次に、滅菌水150mlに浸漬し、この水洗操作を3回追加反復した。この消毒・水洗の過程で、上記軟骨部は若干吸水し、含水率は当初の79%から80%へ変化した。滅菌済み生理食塩水150mlに、これらを無菌的に30分間浸漬後、滅菌済みガラスびんへ、無菌操作のも

（1959）、F. P. Bowdenら（曾田訳）、“固体の摩擦と潤滑”p. 58、314（1964）丸善、保坂弘、山と溪谷、（325）36（1966））にも勝ることを知った。

比較例1

直径32mmアルミナ製骨頭が組込まれたセラミックス製白蓋の現行人関節につき、実施例1と同様の条件下に摩擦試験を試みた結果わずかに4回揺動（9秒）後、振子は停止し、 $f=0.25 \sim 0.20$ と算出された。これは、実施例1の場合（揺動80回、3.5min、 $f=0.04 \sim 0.06$ ）の摩擦係数の20倍前後にも及ぶ。

上記セラミックス製人工関節の円滑性を高めるため、前記摩擦試験において、滑液として前記の生理食塩水に替え、37℃の10%グリセリン水を散布したが、やはり揺動5回（11秒）で振子が停止した（ $f=0.2$ ）。同じく、37℃の模擬関節液（0.3%ヒアルロン酸カリウム）を滑液としても、揺動10回（20秒）で停止し（ $f=0.1$ ）、著しい改善効果は期待できないこと

を知った。セラミックス骨頭、セラミックス臼蓋の双方の表面の精密仕上げ(研磨)、微小隙隙の調整(5~100 μ m)なども試みたが、水、グリセリン水溶液、模擬関節液などの滑液を併用すりかざり、上記と同程度の成績に留まり、大幅改善は望めないことを窺えた。

比較例2

屠殺直後のイス(体重10kg)の股関節を摘出し、大腿骨骨頭を計測し、18mmであることを知った。実施例1の試験条件(単位面積荷重7kg/cm²)に準じ、この関節骨頭への荷重を18kg(7kg/cm²)とし、同様に摩擦試験を実施したところ、長時間(4.5min)にわたる揺動(135回)が観測された($f=0.03\sim0.008$)。

滑液を模擬関節液に替えた場合の揺動は190回(6min)($f=0.015\sim0.004$)であった。これらの値はイス、人間の関節を対象とした文献値(等張水溶液潤滑 $f=0.013$ 、関節液潤滑 $f=0.03\sim0.005$)(曾田純宗(1971)、J. C. Bray(1973)、笹

田(1984))にはほぼ合致する。

実施例2

実施例1の本発明の人工軟骨(厚み3mm)を貼布した人工関節につき、滑液を0.3%ヒアルロン酸カリウムに替え、同様に試験した結果、長時間(5.5min)にわたり、170回の揺動が観測された($f=0.02\sim0.002$)。これは比較例2の生体(新鮮)股関節の場合の成績(6min、190回、 $f=0.015\sim0.004$)に近い好成绩と言える。

実施例3

実施例1のポリビニルアルコール水溶液へ、ヒアルロン酸カリウム0.3%溶解をした後実施例1に準じて、人工軟骨を密着固定貼布した人工関節を製作する。37℃の0.3%ヒアルロン酸カリウム水溶液を滑液として、同様に試験した結果長時間(8min)にわたり、240回の揺動が観測された($f=0.01\sim0.001$)。これは前記生体(新鮮)股関節の成績(6min、190回、 $f=0.015\sim0.004$)と同等以上に

相当し、比較例1の現行人工関節の場合(20秒、10回、 $f=0.1$)に比し、1/20以下の低摩擦を達成し得たことが明らかである。

比較例3

ポリエチレン製臼蓋とアルミナ・セラミックス骨頭(径32mm)から成る現行人工関節につき、実施例1と同様に試験した結果、揺動14回(0.5min、 $f=0.1$)にすぎなかった。滑液を模擬関節液に替えても、揺動0.5min、17回($f=0.1$)で、実施例3の成績(8min、240回、 $f=0.01\sim0.001$)に比し、10倍以上の摩擦を認めた。

実施例4

平均重合度1,200、けん化度99%のポリビニルアルコールの15%水溶液を、実施例1に準じて、臼蓋へ注入し、同様に半球突起付き円板を組合わせた後、-30℃に冷却し、ポリビニルアルコール水溶液を凍結後、解凍する。この凍結・解凍操作を3回反覆して得た、人工軟骨(厚み3mm、含水率80%)貼布済み人口臼蓋につき、

実施例2と同様に試験した結果、やはり長時間(5.5min)にわたる170回の揺動を認めた。

実施例5

第3図に示すとおり、本発明の人工軟骨付き人工関節を製作した。

ステンレス・スチール製骨頭(径32mm)の表面に、基盤目隙2mm、厚み1mmのステンレス・スチール製の半球網籠状金網を被せ、網籠上部周縁全周と骨頭頂接触部を骨頭面に溶接する。

一方、内径40mmのポリエチレン製臼蓋(半球カップ)を用意して、上記ステンレス・スチール製骨頭と組合わせて中心を合致させ、この隙間へ実施例3のヒアルロン酸を含むポリビニルアルコール水溶液を注入し、実施例4に準じて、反覆凍結し、人工軟骨を貼布した骨頭を得る。

実施例4の人工軟骨貼布済み臼蓋へ、上記人工軟骨貼布済み骨頭を組合せ、実施例2に準、摩擦試験を実施した結果、本発明の人工軟骨相互間の摩擦はきわめて少なく、揺動時間9min、270回($f=0.009\sim0.001$)に達し、比較

例2(イヌ)(6min、190回、 $f=0.015\sim0.004$)にも勝る成績が得られた。

実施例6

実施例3において得られる臼蓋を、直径32mmのステンレス・スチール製人工関節用骨頭と組み合わせて、想定体重の65kgのシミュレーターを用いて、37℃の0.3%ヒアルロン酸カリウム水溶液を散布しつつ、反復摩擦試験を実施した結果10⁴回の反復摩擦後も、人工骨頭表面及び人工軟骨面の双方とも、きずを認めず、ステンレス・スチール摩擦粉は0.4μ以下で、人工軟骨部の厚みも当初の3mmとほとんど変わらず、2.9mmは確実に保持されていた。

また、ポリエチレン製臼蓋面への人工軟骨の固定状態も良好で、上記の反復摩擦後も、貼布面のゆるみ、解離、移動などは全く認められなかった。

一方、現行の低摩擦型人工関節(ポリエチレン製臼蓋とステンレス・スチール製骨頭の組合せ)につき、同様の摩擦試験を実施した結果、10³回の反復摩擦により、ポリエチレン面にきずが見

入口(接触面側)で3mm、奥側で6mmとす。ここへ、実施例3のヒアルロン酸カリウムを含むポリビニルアルコール水溶液を注入後、別途用意した直径33mmの半球突起付き円板の突起部を臼蓋内へ渡し、突起中心と臼蓋内の中心を合致させ、-30℃に凍結後、実施例4に準じ、人工軟骨(厚さ3mm、含水率80%)付き人工臼蓋を得る。これと、直径32mmのセラミック製骨頭を組合せた人工関節につき、37℃の生理食塩水を散布しつつ、実施例6の摩擦試験を実施した結果、10⁴回の反復摩擦後も、人工骨頭表面及び人工軟骨面の双方とも、きずを認めず、セラミック摩擦粉は0.3μ以下で、人工軟骨部の厚みも、当初の3mmとほとんど変わらず、貼布面の密着固定保持状況も良好で、位置の移動、変形などは認められなかった。

一方、現行のポリエチレン製臼蓋とセラミック製骨頭を組合せた人工関節につき、同様の摩擦試験を実施した結果、10³回の反復摩擦により、ポリエチレン面にきずが見られ、10⁴回の

られ、10⁴回時点では、ポリエチレン摩擦粉累積量は3μに達し、ポリエチレン製臼蓋の内径は2mm増大した。

このように、現行人工関節に比し、本発明による人工軟骨付き人工関節が耐摩耗性に優れ、摩擦量が従来の数分の一に軽減され、しかも、貼布した人工軟骨が、蠕動果によりポリエチレン網面に密着固定保持されることが判明した。

実施例7

実施例1と同様に製作した本発明の人工軟骨を貼布した人工関節の軟骨部分を無面的に、鋭利なナイフにより削り、得られた破片(断面片)3μをフイオン密地へ移し、7日間37℃で培養を試みたが、微生物は検出されなかった。

実施例8

第4図に示すとおり、本発明の人工軟骨付き人工関節を製作する。

現行のポリエチレン製人工関節臼蓋(内径40mm、半球カップ)内面に小穴を、ほぼ等間隔に30個あけ(それぞれの穴の深さ:5mm、穴径:

時点では、ポリエチレン摩擦粉累積量は3μに達し、ポリエチレン製臼蓋の内径は2mm増大した。

このように、現行人工関節に比し、本発明による人工軟骨付き人工関節が耐摩耗性に優れ、摩擦量が著しく軽減され、しかも、貼布した人工軟骨が、蠕動果によりポリエチレン面の小穴に保持されることが判明した。

第5図は、他の実施例を示すものであって、複数の小穴が、該穴の内部で相互に連結した人工軟骨付き人工関節を示している。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の人工関節の平面図、

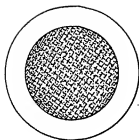
第2図は、第1図の断面図、

第3図は、他の実施例を示す人工軟骨付き人工関節の正面図、

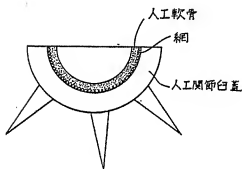
第4図は、さらに他の実施例を示す人工軟骨付き人工関節の断面図、

第5図は、さらに他の実施例を示す人工軟骨付き人工関節の一部断面図である。

第 1 図



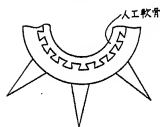
第 2 図



第 3 図



第 4 図



第 5 図



手続補正書

昭和60年5月27日

特許庁長官殿

1. 事件の表示 特願昭60-89702号

2. 発明の名称 人工関節の製造方法

3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人

名称 (444) 日本石油株式会社

4. 代理人
住所 東京都中央区銀座1丁目9番10号
大日本歯ビル 電話 (564) 2454

氏名 (8094) 井理士 豊村 進

5. 補正命令の日付 自発

6. 補正により増加する発明の数 変化なし

7. 補正の対象 明細書(全文)

8. 補正の内容
(1) 明細書を別紙の通り全文補正する。

補正明細書

1. 発明の名称

人工関節の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 人工材質からなる骨頭または臼蓋の接触面の一方または双方に、複数の小穴をうがつか、又は網状物を接合したものに、けん化度98モル%以上、平均重合度1,000以上のポリビニルアルコールを含み、且つ、該ポリビニルアルコールの濃度が8wt%を超え40wt%以下の水溶液を塗布し、これを-10℃以下の温度に冷却・固化し、次にこれを解凍する一連の凍結・解凍操作を反復して累積凍結回数を2~8とするか、もしくは、上記冷却・固化体を融解させることなく、これに脱水率(固化・成型体の重量減少率)3wt%以上の真空・部分脱水を施すことにより人工軟骨を貼布する人工関節の製造方法。

(2) 小穴が、穴の入口よりも内部で広がっていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の方法。

(3) 複数の小穴が、穴の内部で相互に連結していることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、人工関節の潤滑性と耐摩耗性を改善するために、従来の人工関節素材の接触（摩擦）面に人工軟骨を密着固定貼布した新規人工関節に関する。

従来の技術及び問題点

変形性股関節症、慢性関節リュウマチ、無菌性大臼骨骨頭壊死、強直性脊椎関節炎、股関節骨折、大臼骨頸部内側骨折などに因る関節可動域の低下、支持力低下または疼痛などが著しく、しかも他に疼痛改善療法を期待できない症例に対して、例えば大臼骨骨頭の人工骨頭置換、寛骨臼の人工臼（カップ関節）置換などの部分置換、あるいは大臼骨骨頭と寛骨臼の双方を人工物により置換する全置換が行なわれ、股関節を対象に、広く普及している他、膝、指、肘、肩、足などの人工関節も

一部試みられている（宇田川英一、別冊整形外科、56、(3) 56（1983））。人工関節材料としては、研究当初の象牙、ゴム、ポリエステル、テフロンに替り、現在はポリエチレン、ステンレス・スチール、Vitallium（Vineria）、コバルト・クロム・モリブデン合金）、アルミナ（セラミックス）などが用いられ、更に、チタン・ニッケル合金、炭素繊維などの応用も研究されているが、いずれの提案においても、関節軟骨該当部を具備するものは見られず、従って生体関節を十分模倣するに至らず、関節機能の一部を果しうるものの、その機能、寿命、人工関節による合併症、円滑性（活動性）などに、なお、改善が要望されている（菅田直、整形外科バイオメカニクス、17（1979）、伊丹康人他、“人工臓器資料集成”p. 399（1976）ライフサイエンスセンター、赤松功也（太田、阿岸編）、“人工臓器”p. 247（1983）南江堂）。

生体関節においては、骨相互の接触面（摩擦面）は、必ず軟骨により被覆されており、その主成分

は水である。この多量（65～85%）の水を含む粘弾性体としての軟骨が、生体関節の潤滑、耐摩耗性、耐衝撃性に重要な機能を果たしていることがしばしば指摘されている（C. M. McCutchen: Wear, 5（1）1（1962）、菅田直、リュウマチ、18、(3) 204（1978））にもかかわらず、現行人工関節に、このような高含水粘性粘弾性体としての人工軟骨を具備せしめえない最大の理由は、生体軟骨に近い高含水性と機械的強度、潤滑、耐摩耗性を示し、しかも関節接触面に密着固定貼布しうる人工軟骨が発見されていないことに帰す。したがって、現行人工関節は、円滑性（潤滑性、低摩擦性）と耐摩耗性に劣り、これが各種合併症（痛み、脱臼、ポリエチレン摩耗粉による異物反応）の主因とされ（河内貞臣、医器学、54、362（1984）、菅田直、潤滑、22、605（1977））、このため、数年程度で7～20%、また10年以上の遠隔成績において20～38%に支障をきたし、その大半が再手術に迫られる現状にある（丹羽謙郎、人工

臓器、11、892（1982）、長原郁郎他、別冊整形外科、56、(3) 115（1983））。上記の難点を解決する試みとして、現用材料の加工精度の向上（表面粗さを2.5μ以下とする）（菅田直、整形外科バイオニクス、17（1979））、弾性変形に富む軟質材料の採用（菅田（1979））、人工臼と人工骨頭間隙を7μに調整する（菅田（1979））などが提案されたが、いずれも実現し難いことから、生体軟骨と同等の機能を果たしうる新素材（高含水弾性体）の探索と、これを関節接触面へ効果的に密着固定貼布する手法とが望まれている。

人工軟骨の名称のもとに、従来各種合成材料が知られているが、下記に要約するとおり、いずれも、生体軟骨との類似性に欠ける。即ち、シリコーンは、体液成分による機械的強度低下が著しく（J. L. Boone et al. ; Rubber Chem. Technol., 39、1293（1966））、更に、軟骨の含水性（水分65～85%）には全く及ばない。ポリエチレン製軟骨（伊丹康人他、

治療、60、805 (1978)、赤松功也、医学のあゆみ、105、574 (1978) も、含水性に欠けるうえ、生体軟骨に比し、余りにも硬すぎる。

含水性人工材料として、ポリビニルアルコールに放射線架橋と加熱処理を施した含水率70~90%のポリビニルアルコール・ゲルが提案されたが(J. C. Bray et al.; J. Biomed Mater. Res., 7、431 (1973))、もろくて、吸れ易く、使用に耐えない。ソフト・コンタクトレンズ(親水型)が含水率45~80%に及ぶことから注目されたが、これらのソフト・コンタクトレンズ材は、全て、取扱いに注意を要し、機械的強度に劣る(水谷豊他、“眼科MOOK”2、p. 36、p. 77、p. 132、p. 211 (1978)、崎元春、“眼科MOOK”、15、p. 119 (1981))。

含水性スポンジとして、ポリビニルアルコールのホルマリン架橋処理物(PVA、ホルマール化PVA、PVAスポンジ、Ivalon)が提案され

たが、これは体液による変質が著しく、生成・避難するホルマリンが生体に有害であることから、外科手術用補填材に用いてはならないことが反復指摘されている(J. R. Lewis Plastic & Reconstructive Surgery, 35、(1) 51 (1965)、J. B. Blumberg et al.; Ann. Surg., 151、409 (1960)、秋山太一郎、高分子、22、601 (1973)、木本誠二編、“人工臓器” p. 47 (1976) コロナ社、中村宜男、“人工臓器資料集成” p. 88 (1976)、今井周二、“化学総説”21、p. 55 (1978)、増原英一他、MOL、(12) 50 (1979))。ポリアクリルアミドゲルも、代表的な高含水ゲルである(70~90%の水分を含む)が、生体有害成分を放出するうえ(E. P. Goldberg et al.; “Biomedical Polymers” (1980) Academic Press)、寒天同様、ピンセットなどにより取扱う過程で壊れ易い。

生体軟骨は、柔軟(弾性変形)性に富むにもか

かわらず機械的強度に優れ、しかも荷重(または剪断応力)を受けることにより、含有(包埋)水分(関節液)の一部を渗出し(あるいはWeissenberg効果により引き出され)、この滲出水が、生体関節の円滑型(摩擦係数 f の低下)と低摩擦性に寄与すると考えられている(C. M. Me C ut -chen, Wear, 5(1) 1 (1962)、笹田直、生体材料、1、13 (1984)、曾田範宗、“摩擦の話”(1971)岩波新書)。水、リングル液または関節液を潤滑液とする摩擦試験において、現行人工関節としてのセラミックス・セラミックス接触($f=0.2$)、ポリエチレン・ステンレス・スチール接触($f=0.1$)などに比し、生体関節($f=0.003\sim0.008$)の摩擦計数(f)は極端に低く、スキー、スケート(低速時 $f=0.1\sim0.4$ 、高速時 $f=0.01\sim0.06$)にも勝ることが立証されており(曾田範宗、“摩擦の話”(1971)、木下是雄、“スキーの科学” p. 78 (1973)中公新書、新保正樹、“日本のスキー科学” p. 11

0 (1971)日立)、特異な低摩擦・耐摩耗材としての生体軟骨に相当する高含水弾性体、高含水ゴムが切望されるにもかかわらず、上述の人工軟骨、高含水ゲルは、全て、生体関節軟骨の機能に若く欠ける。

また、従来提案された各種人工軟骨素材は接着性に劣り、人工関節(ポリエチレン、セラミックス、ステンレス・スチール、ポリアセタールなど)の接触面に密着固定貼布し難い欠点がある。シアノアクリレート系接着剤を用いることも一応は考えられるが、この接着剤は体液(関節液)と接触することにより分解し、接着強度を失ううえ、この接着剤自体が生体組織に有害であることも指摘されており、従来の人工軟骨の関節(人工関節)内固定も未解決の課題である。

本発明は上記点に留意してなされたもので弾性変形性に富み、機械的強度に優れ生体内において変質せず、生体組織を刺激せず、しかも荷重下の摩擦と摩耗が極度に軽微な高含水ゴム(ゲル)を関節接触面(摩擦面)に密着固定貼布した、人工

軟骨の介在する、人工関節を提供する。

問題点を解決するための手段

本発明によれば、人工材質からなる骨頭または臼蓋の接触面的一方または双方に、複数の小穴をうがつか、又は糊状物を接合したものに、けん化度98モル%以上、平均重合度1,000以上のポリビニルアルコールを含み、且つ該ポリビニルアルコールの濃度が8wt%を超え、40wt%以下の水溶液を塗布し、これを-10℃以下の温度に冷却・固化・成型し、次に、これを解凍する一連の凍結・解凍操作を反復して累積凍結回数を2〜8とするか、もしくは、上記冷却・固化体を融解させることなく、これに、脱水率（固化・成型体の重量減少率）3wt%以上の真空部分脱水を施すことにより、人工軟骨を貼布した人工関節が得られる。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明においては、人工関節摩擦（接触）面に介在させる人工軟骨を、以下に詳述する特定法による高含水ゲル（ゴム）を用いて製作する。

は、その効果がほぼ消失すること（南部昌生、高分子加工、32、523（1983））から、上述の2〜8が経済的である。

本発明では、前述の冷却・凍結後、これに解凍・再凍結操作を反復する替りに、凍結体を解凍させることなく、真空・部分脱水を施してもよい。この場合、脱水率（冷却・固化ゲルの重量減少率）が高まるとともに、ゲルの機械的強度も向上するが、脱水率を特に著しく高めて強固なゲルを得ることは必要でなく、脱水率3wt%以上、好ましくは3wt%以上で35wt%以下にとどめるのが、ゲルの柔軟性、弾性の観点から好ましい。ここで言う真空・部分脱水は減圧で若干脱水することで減圧の度合は特に限定されないが、たとえば1mmHg以下、好ましくは0.1mmHg以下、さらには0.08mmHg以下で行うことができる。

前記ポリビニルアルコール水溶液の塗布の厚みとしては、対象部位の生体関節軟骨（1〜7mm）に準ずることができ、更に臨床使用の実情に応じ適宜選定できる。

本発明に用いるポリビニルアルコールは、そのけん化度が、98モル%以上、好ましくは98.5モル%以上を要する。また、ポリビニルアルコールの重合度は1,000以上を要する。

本発明では、まず、前述のポリビニルアルコールを含む水溶液を調合する。ポリビニルアルコールの濃度としては、8wt%を超え40wt%以下、好ましくは9〜30wt%とする。

本発明においては、人工材質からなる骨頭または臼蓋の接触面的一方または双方に、複数の小穴をうがつか又は糊状物を接合したものに、上述のポリビニルアルコール水溶液を塗布し、これを-10℃以下の温度に冷却・固化し、次に、これを解凍する。

この凍結・解凍の一連の操作を反復し、累積凍結回数を2〜8とすることにより、本発明の人工軟骨（高含水ゴム）を密着固定貼布した人工関節が得られる。

累積凍結回数を高めるとともに、得られる高含水ゴムの硬度も向上するが、累積凍結回数8以降

ポリビニルアルコール水溶液を塗布する対象としては、従来の人工軟骨を具備しない人工関節材、即ち、アルミナ・セラミックス、ジルコニア・セラミックス、ポリエチレン、ステンレス・スチール、Vitallium、チタン・ニッケル合金、ポリメチルメタクリレート、ポリアセタール、炭素材などの硬質材のいずれをも用いることができる。これらの人工関節の接触面に、前記のポリビニルアルコール水溶液を塗布するにあたり、上述の人工軟骨厚み（ポリビニルアルコール水溶液の塗布厚み）をあらかじめ配慮して、人工関節の骨頭（関節頭、骨頭）面または臼蓋（関節窩）面に所望の研磨を施し、更にこれらの面的一方または双方に、複数個の小穴、溝または網目を設けることにより、塗布液の凍結・固化・成型後の人工軟骨の固定（細胞効果による密着）を助す。したがって、本発明においては、接着性のきわめて乏しい高含水ゴム（人工軟骨）を人工関節素材（硬質素材）へ接着する格別の努力は不要で、上記の細胞効果による物理的密着固定貼布方式を採ることを特徴と

する。この縫合効果を達成するに不可欠の複数個の小穴としては、径1～5mmの丸穴、角穴などであることができるが、径1～5mmの溝（円形溝または渦巻き溝）とすることもできる。更には、不慮の衝撃にも耐えうる密着固定を達成する目的から、穴、溝の形状としては、入口（関節接合面側）より内部に拡がりを有するか、または、穴の奥（内部）において相互の穴（溝）が連結しているのが好ましい。多数の縫合効果（緊留点、係留点）を確保する目的から、人工関節素材面に網状構造物を接合することも効果的である。この場合の網目間隔は1～10mm、網構成材の太さは0.5～5mmとすることができる。網状構造物の材質については生体に害のない強固な固体系材質であれば良いが、前記した人工関節材と同様の材質を用いることが好ましい。

本発明によれば、上記硬質材料（従来の人工関節材）に設けた網目、小穴、溝などへポリビニルアルコール水溶液が浸入し、更にこの上に塗布されたポリビニルアルコール水溶液と共に、本発明の

本発明においては、上述の方法により人工軟骨を貼布した人工関節を得た後、これを例えばヒビテン（クロルヘキシジン）、オスパン（塩化ベンザルコニウム）などの殺菌剤水溶液に浸し、大過剰の滅菌水による反復洗浄を施し、ひき続き、無菌的に滅菌生理食塩水に約10分以上浸漬する。これらの操作により、本発明人工軟骨の内部、表面及び人工関節表面の細菌、真菌、酵母が滅菌され、表面の汚れも洗浄・除去されるほか、人工軟骨の60～92%を占める含有水のほぼ全てが、生理食塩水に置換される。

また、上述の殺菌剤浸漬操作を省略して、生理食塩水に浸し、最終的に包装・密封後、γ線照射による滅菌を施すこともできる。

発明の効果

本発明の人工関節の接合面に貼布した人工軟骨は生体軟骨の含水率（65～85%）（D. M. Gore et al., J. Phys. Med. Biol., 28, 273（1983）、笹田直、整形外科、28, 1519（1983））に近い多量の水分

涵法によりゲル化（高含水ゴム化、人工軟骨化）することから、従来の人工関節素材内面（接合面）に人工軟骨が強固に密着固定貼布される。

本発明においては、上記硬質材料が直接相互接触（摩擦）することが回避されるため、これら硬質材の表面仕上げに特に留意する必要は無く、通常の表面仕上げ精度（表面粗さ約0.05mm）により、十分に本発明の目的が達成される。また、上記硬質材料面相互間の間隙についても、本発明の人工軟骨介在部の厚みと同等または、これより0.1～0.5mm広く設定すれば良く、本発明の軟骨の弾性変形により、この間隙が自動的に補填される。

本発明の人工軟骨の製作にあたっては、ポリビニルアルコールがゲル化成分として寄与するが、このゲル化を阻害しない他の成分が共存することは差支えなく、例えば、食塩（生理食塩水）、りん酸塩、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、コラーゲン、ゼラチンなどを本発明のポリビニルアルコール水溶液へ添加することができる。

を含まうえ、これを生体内に埋植しても、この高含水性はほとんど変わらず、常に60～92%程度の含水率が維持される。

本発明の人工軟骨は、多量の水分を含むにもかかわらず、圧縮強度3,000kg/cm²以上、引張強度20～50kg/cm²に及び、生体軟骨（圧縮強度>100kg/cm²、引張強度46～50kg/cm²）に匹敵する。本発明の人工軟骨の動的弾性率（E'）は2～5（×10⁴N/m²）に及び、生体軟骨（E'＝0.58～16（×10⁴N/m²））に比し、更に柔軟性（弾性変形）に富むにもかかわらず、上記のとりの生体軟骨に匹敵する機械的強度を示す利点がある。しかも、荷重負担による応力緩和はほとんど見られず、あたかも加硫ゴムに匹敵する可逆弾性を示す。

本発明の人工軟骨（高含水ゲル）は、無負荷状態において、蛋白質（アルブミン）、多糖類などの高分子物質を透過し難いが、水、グルコース、体液中の無機質などを容易に透過させる。生体軟骨は、微細孔を有するとされ、例えば6nmの平均

孔径が推察されているが(J. C. Bray et al. (1973)、C. M. McCutchen (1962))、本発明の人工軟骨も、エチルアルコール、グリセリン、グルコース、ペプシン、トリプシン、ラクトグロブリン、グルコミラーゼ、アルブミン、ゼラチン、アルカリホスファターゼ、ウリカーゼ、グルコースオキシダーゼ、ウレアーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、インフルエンザウイルスなどの透過率測定から、生体軟骨とほぼ同等の微細孔を有することが判明した。本発明の人工軟骨を万力により極度に締め上げると不可逆的に扁平化するが、このとき多量の含有水分が滲出・流下するのが見られる。無負荷時においても、人工軟骨表面はきわめて緩水性に富み、水との接触角はほとんど 0° に近く、水分子を強固に吸着・保持する。

前述のとおり、本発明の人工軟骨は生体軟骨と同程度の微細孔を有するが、この細孔径は、常に固定保持されるものでなく、この人工軟骨自体柔軟で、ゴム弾性に富むことから、加圧または伸長

下では、一部微細孔が膨脹しヒアルロン酸(分子径260nm)をも透過せしめる点においても、生体軟骨の場合(C. M. McCutchen (1962))、菅田(1984))に類似する。

摩擦摩耗試験(菅田直、荻原、22、605 (1977))を用い、0.3%ヒアルロン酸カリウム(模擬関節液)を潤滑液として滴下しつつ測定される摩擦係数 f は現行人工関節としてのセラミックス・セラミックス接触($f=0.2\sim0.1$)ポリエチレン・セラミックス接触またはポリエチレン・ステンレス・スチール接触($f=0.1\sim0.05$)に比し、イス(屠殺直後)の股関節($f=0.01\sim0.005$)は、遙かに円滑性に勝るが、本発明により、周知の人工関節素材、即ちセラミックス、ポリエチレン、ステンレス・スチール、ポリアセタールなどのいずれか一方または双方に高含水ゴム(人工軟骨)を貼布することにより生体関節の場合に近い、極端な低摩擦($f=0.01\sim0.001$)が確認された。

加速摩耗試験(M. Senitsch et al.; E

ng. in Medicine, 12、(4)185 (1983))においても、現行人工関節(ポリエチレン・ステンレススチール接触)摩耗速度($0.3\text{mm}/\text{年}$)に比し、この材料間に、本発明の人工軟骨(厚み3mm)を、組織効果により密着固定貼布することにより、摩耗は $1/4$ に軽減された。また組織効果により密着固定が確実に行なわれているため、実施例6及び実施例8に記すどおり、頻回の関節運動によっても、剥離せず、貼布位置の変動も認められない。

本発明の人工軟骨は、前述のとおり、単にポリビニルアルコール水溶液に、低温領域の熱履歴を与え、あるいは凍結・減圧処理することにより容易に得られ、生体組織に有害な酸、アルカリ、その他の化学試薬、架橋試薬などを全く用いない。したがって、製品から有害物を除くための多大の労力を要せず、例えば、殺菌性界面活性剤、クロロヘキシジン(Hibitane)などの水溶液へ浸漬後、水洗により、無菌化、無害化が選せられる。

本発明の人工軟骨素材から直径5cmの円板(厚み1mm)を切り取り、滅菌後、ウサギ臀部皮下に6カ月埋植したが、生体組織に炎症、細胞浸潤などの異物反応は見られず、結合組織の過剰増殖も見られなかった(南部昌生、高分子加工、32、523 (1983))。同じく、雑種成犬を全身麻酔下に挿入し、調節呼吸下に、左第4肋骨を開胸して心臓を3cm切開し、この欠損部へ、前記人工軟骨から切り取った滅菌済試験片(直径6cm、厚み0.5mmの円板)をテフデック系により連続縫合した。1年後の解剖結果、本発明の高含水ゲル周辺になんら異常なく、同じく成犬開胸部位の胸壁に縫着した場合にも、7カ月所見では、異物反応・癒着などは全く無かった。

家兎(体重2.5kg)の膝関節内側面を縦方向に3cm切開し、大腿四頭筋内側面を縦切開して膝蓋骨を外側へ脱臼させ、膝関節を屈曲させて関節前部の脂肪組織を切除し、交差韧带の切断後、後関節囊以外の関節囊および半月板を切除する。次に大腿骨関節軟骨を削除し、この軟骨に替えて、

本発明人工軟骨から切り取った直径13mm、厚さ1.5mmの小円板を大腿骨関節面へ挿入・固定後、膝関節150度屈曲位において大腿上部から足部までギプス包帯を施し、3週後にこれを除いた。この時点において、関節には軽度の腫脹を認めたが、発赤・局所熱感はなく、一次性癒合も良好で、分泌液は見られず、膝関節は約120度屈曲位をとり、保護跛行を示す。他動的可動範囲は150°~90°であった。組織標本につき、ホルマリン固定、パラフィン包埋、ヘマトキシリン、エオジン染色、マロリー・アザン染色を施し、鏡検の結果、大腿骨造形関節面は結合組織により被覆されており、挿入試料(本発明人工軟骨)による反応性骨質増殖と骨髄腔内炎症はいずれも認められなかった。これらの諸所見から、本発明の高含水ゲル(人工軟骨)の生体適合性の良いことが認められた。

上述のとおり、本発明の人工軟骨は生体内においても、常に多量(60~92%)の水を包埋して柔軟性に富み、しかも機械的強度に優れ、可逆

する。

現行のポリエチレン製人工股関節臼蓋(内径40mm、半球カップ)の内面に、著目目間隔2mm、厚み1mmのポリエチレン製半球状網籠を挿入し、網籠の上部周縁全周と底部を臼蓋面に密着させる。

こゝへ、前記ポリビニルアルコール水溶液を注入後、別途用意した直径33mmの半球突起付き円板の突起部を臼蓋内へ挿し、突起中心と臼蓋円の中心を合致させ、-30℃に冷却・凍結後、0.1mmHgの減圧下に、水分約7%を除き、しかる後、室温に戻し、突起付き円板を取り去ることにより、人工軟骨(厚み3mm、含水率79%)貼布済み人工臼蓋を得る。

これを消毒液(Hibitane水溶液)300mlに1晩放置し、次に、滅菌水150mlに浸漬し、この水洗操作を3回追加反復した。この消毒・水洗の過程で、上記軟骨部は若干吸水し、含水率は当初の79%から80%へ変化した。滅菌済み生理食塩水150mlに、これらを無菌的に30分間浸漬後、滅菌済みガラスびんへ、無菌操作のも

弹性、水透過性、微細孔構造、表面親水性、荷重負荷による水、ヒアルロン酸等の物質の渗出・透過性を有する点において生体軟骨の諸特性に全て類似する。また、この人工軟骨を本発明により、現行人工関節素材の内面(接触面側)に密着固定貼布することにより、人工関節としての摩擦係数と摩耗が、現行人工関節の場合の1/10~1/100及び1/4~1/6に低下し、しかも貼布された人工軟骨(及びその摩耗粉としての高含水ゲル)が生体組織をほとんど刺激せず、異物反応、腐食浸潤、肉芽増生をきたさないなど、きわめて優れた効果が認められる。

実施例

以下、本発明を実施例につき説明する。なお、%は重量基準である。

実施例1

第1図及び第2図に示すとおり、本発明の人工関節を以下の方法で製作した。

まず平均重合度1,000、けん化度98.5%のポリビニルアルコールの20%水溶液を調合

とに取め、密栓した。

直径32mmのセラミックス製骨頭を、上記人工軟骨貼布済み臼蓋へ組合わせ、骨頭へ37℃の生理食塩水を散布しつつ、臼蓋面人工軟骨と骨頭の摩擦係数 f を、振子摩擦振動減衰法(笹田直、リウマチ、18、(3)204(1978)、岡村、22、605(1977))により測定した(荷重:5.7kg、7kgon⁺、振子重心と支点間距離:71.5cm、初振振幅:0.25ラジアン、負荷方式:負荷後直ちに振動開始)。

これにより、比較例2に述べる生体関節に類似の振動減衰が長時間(3.5min振動100回)にわたり観測され、比較例1の現行関節の場合($f=0.25$)に比し、 $f=0.04\sim0.006$ の好成績を得た。この値は、スキー、スケートの低速走行時($f=0.4\sim0.1$)より優れるのは勿論のこと、高速滑走時($f=0.06\sim0.01$) (曾田範宗、“摩擦の話”(1971)岩波、木下足雄、科学、26、341、(1956)、新保正樹、雪氷、21、139、171

(1959)、F. P. Bowdenら(曾田訳)、“固体の摩擦と潤滑”p. 58、314(1964)丸善、保坂弘、山と沢谷、(325).36(1966))にも勝ることを知った。

比較例1

直径32mmアルミナ製骨頭が組込まれたセラミックス製臼蓋の現行人工関節につき、実施例1と同様の条件下に摩擦試験を試みた結果、わずか4回揺動(9秒)後、振子は停止し、 $f=0.25 \sim 0.20$ と算出された。これは、実施例1の場合(揺動80回、3.5min、 $f=0.04 \sim 0.006$)の摩擦係数の20倍前後にも及ぶ。

上記セラミックス製人工関節の円滑性を高めるため、前記摩擦試験において、滑液として前記の生理食塩水に替え、37℃の10%グリセリン水を散布したが、やはり揺動5回(11秒)で振子が停止した($f=0.2$)。同じく、37℃の模擬関節液(0.3%ヒアルロン酸カリウム)を滑液としても、揺動10回(20秒)で停止し($f=0.1$)、著しい改善効果は期待できないこと

田(1984))にほぼ合致する。

実施例2

実施例1の本発明の人工軟骨(厚み3mm)を貼布した人工関節につき、滑液を0.3%ヒアルロン酸カリウムに替え、同様に試験した結果、長時間(5.5min)にわたり、170回の揺動が観測された($f=0.02 \sim 0.002$)。これは比較例2の生体(新鮮)股関節の場合の成績(6min、190回、 $f=0.015 \sim 0.004$)に近い好成绩と言える。

実施例3

実施例1のポリビニルアルコール水溶液へ、ヒアルロン酸カリウム0.3%を溶解をした後、実施例1に準じて、人工軟骨を密着固定貼布した人工関節を製作する。37℃の0.3%ヒアルロン酸カリウム水溶液を滑液として、同様に試験した結果、長時間(8min)にわたり、240回の揺動が観測された($f=0.01 \sim 0.001$)。これは前記生体(新鮮)股関節の成績(6min、190回、 $f=0.015 \sim 0.004$)と同等

を知った。セラミックス骨頭、セラミックス臼蓋の双方の表面の精密仕上げ(研磨)、微小間隙の調整(5~100μm)なども試みたが、水、グリセリン水溶液、模擬関節液などの滑液を併用すりかざり、上記と同程度の成績に留まり、大幅改善は望めないことを確めた。

比較例2

屠殺直後のイヌ(体重10kg)の股関節を抽出し、大腿骨骨頭を計測し、18mmであることを知った。実施例1の試験条件(単位面積荷重7kg/cm²)に準じ、この関節骨頭への荷重を18kg(7kg/cm²)とし、同様に摩擦試験を実施したところ、長時間(4.5min)にわたる揺動(135回)が観測された($f=0.03 \sim 0.008$)。

滑液を模擬関節液に替えた場合の揺動は190回(6min)($f=0.015 \sim 0.004$)であった。これらの値はイヌ、人間の関節を対象とした文献値(等塩水溶液潤滑 $f=0.013$ 、関節液潤滑 $f=0.03 \sim 0.005$)(曾田範宗(1971)、J. C. Bray(1973)、笹

以上に相当し、比較例1の現行人工関節の場合(20秒、10回、 $f=0.1$)に比し、1/20以下の低摩擦を達成し得たことが明らかである。比較例3

ポリエチレン製臼蓋とアルミナ・セラミックス骨頭(径32mm)から成る現行人工関節につき、実施例1と同様に試験した結果、揺動14回(0.5min、 $f=0.1$)にすぎなかった。滑液を模擬関節液に替えても、揺動0.5min、17回($f=0.1$)で、実施例3の成績(8min、240回、 $f=0.01 \sim 0.001$)に比し、10倍以上の摩擦を認めた。

実施例4

平均重合度1,200、けん化度99%のポリビニルアルコールの15%水溶液を、実施例1に準じて、臼蓋へ注入し、同様に半球突起付き円板を組合わせた後、-30℃に冷却し、ポリビニルアルコール水溶液を凍結後、解凍する。この凍結・解凍操作を3回反復して得た、人工軟骨(厚み3mm、含水率80%)貼布済み人工臼蓋につき、

実施例2と同様に試験した結果、やはり長時間(5.5min)にわたる170回の揺動を認めた。

実施例5

第3図に示すとおり、本発明の人工軟骨付き人工関節を製作した。

ステンレス・スチール製骨頭(径32mm)の表面に、基盤目間隔2mm、厚み1mmのステンレス・スチール製の半球網籠状金網を被せ、網籠上部周縁全周と骨頭頂接触部を骨頭面に溶接する。

一方、内径40mmのポリエチレン製白蓋(半球カップ)を用意して、上記ステンレス・スチール製骨頭と組合わせて中心を合致させ、この間隙へ実施例3のヒアルロン酸を含むポリビニルアルコール水溶液を注入し、実施例4に準じて、反復凍結し、人工軟骨を貼布した骨頭を得る。

実施例4の人工軟骨貼布済み白蓋へ、上記人工軟骨貼布済み骨頭を組合せ、実施例2に準じ摩擦試験を実施した結果、本発明の人工軟骨相互間の摩擦はきわめて少なく、揺動時間9min、270回($f=0.009\sim0.001$)に達し、比較

られ、 10^6 回時点では、ポリエチレン摩擦粉累積量は3gに達し、ポリエチレン製白蓋の内径は2mm増大した。

このように、現行人工関節に比し、本発明による人工軟骨付き人工関節が耐摩擦性に優れ、摩擦量が従来の数分の一に軽減され、しかも、貼布した人工軟骨が、細胞果によりポリエチレン網面に密着固定保持されることが判明した。

実施例7

実施例1と同様に製作した本発明の人工軟骨を貼布した人工関節の軟骨部分を無面的に、鋭利なナイフにより削り、得られた破砕(鋭断片)3gをパイオン培地へ移し、7日間37℃で培養を試みたが、微生物は検出されなかった。

実施例8

第4図に示すとおり、本発明の人工軟骨付き人工関節を製作する。

現行のポリエチレン製人工股関節白蓋(内径40mm、半球カップ)内面に小穴を、ほぼ等間隔に30個あけ(それぞれの穴の深さ:5mm、穴径:

例2(イヌ)(6min、190回、 $f=0.015\sim0.004$)にも勝る成績が得られた。

実施例6

実施例3において得られる白蓋を、直径32mmのステンレス・スチール製人工関節用骨頭と組み合わせ、想定体重の65kgのシミュレーターを用いて、37℃の0.3%ヒアルロン酸カリウム水溶液を散布しつつ、反復摩擦試験を実施した結果 10^6 回の反復摩擦後も、人工骨頭表面及び人工軟骨面の双方とも、きずを認めず、ステンレス・スチール摩擦粉は0.4g以下で、人工軟骨部の厚みも当初の3mmとほとんど変わらず、2.9mmは確実に保持されていた。

また、ポリエチレン製白蓋面への人工軟骨の固定状態も良好で、上記の反復摩擦後も、貼布面のゆりみ、解離、移動などは全く認められなかった。

一方、現行の低摩擦型人工関節(ポリエチレン製白蓋とステンレス・スチール製骨頭の組合せ)につき、同様の摩擦試験を実施した結果、 10^6 回の反復摩擦により、ポリエチレン面にきずが見

入口(接触面側)で3mm、奥側で6mmとす)。ここへ、実施例3のヒアルロン酸カリウムを含むポリビニルアルコール水溶液を注入後、別途用意した直径33mmの半球突起付き円板の突起部を白蓋内へ渡し、突起中心と白蓋円の中心を合致させ、-30℃に凍結後、実施例4に準じ、人工軟骨(厚さ3mm、含水率80%)付き人工白蓋を得る。これと、直径32mmのセラミックス製骨頭を組合せた人工関節につき、37℃の生理食塩水を散布しつつ、実施例6の摩擦試験を実施した結果、 10^6 回の反復摩擦後も、人工骨頭表面及び人工軟骨面の双方とも、きずを認めず、セラミックス摩擦粉は0.3g以下で、人工軟骨部の厚みも、当初の3mmとほとんど変わらず、貼布面の密着固定保持状況も良好で、位置の移動、変形などは認められなかった。

一方、現行のポリエチレン製白蓋とセラミックス製骨頭を組合せた人工関節につき、同様の摩擦試験を実施した結果、 10^6 回の反復摩擦により、ポリエチレン面にきずが見られ、 10^6 回の

時点では、ポリエチレン摩耗粉累積量は3gに達し、ポリエチレン製臼蓋の内径は2mm増大した。

このように、現行人工関節に比し、本発明による人工軟骨付き人工関節が耐摩耗性に優れ、摩耗量が著しく軽減され、しかも、貼布した人工軟骨が、縫効果によりポリエチレン面の小穴に保持されることが判明した。

第5図は、他の実施例を示すものであって、複数の小穴が、該穴の内部で相互に連結した人工軟骨付き人工関節を示している。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の人工関節の平面図、

第2図は、第1図の断面図、

第3図は、他の実施例を示す人工軟骨付き人工関節の正面図、

第4図は、さらに他の実施例を示す人工軟骨付き人工関節の断面図、

第5図は、さらに他の実施例を示す人工軟骨付き人工関節の一部断面図である。